

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

XELJANZ (TOFACITINIB)

Tofacitinib é indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa (CU) moderadamente a gravemente ativa que tiveram uma resposta inadequada, perderam resposta ou que eram intolerantes a terapêutica convencional ou a um medicamento biológico

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

22/03/2021

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 26/02/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Tofacitinib

Nome do medicamento: Xeljanz

Apresentação(ões):

- 56 comprimidos revestidos por película doseados a 5 mg de tofacitinib – n.º registo 5712500
- 56 comprimidos revestidos por película doseados a 10 mg de tofacitinib – n.º registo 5757026

Titular da AIM: Pfizer Europe MA EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Tofacitinib é indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa (CU) moderadamente a gravemente ativa que tiveram uma resposta inadequada, perderam resposta ou que eram intolerantes a terapêutica convencional e a um medicamento biológico.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Xeljanz (Tofacitinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa (CU) moderadamente a gravemente ativa que tiveram uma resposta inadequada, perderam resposta ou que eram intolerantes a terapêutica convencional ou a um medicamento biológico.

A avaliação foi realizada considerando duas subpopulações distintas no contexto terapêutico em avaliação.

Relativamente à primeira subpopulação (doentes sem exposição a agentes biológicos) concluiu-se que, apesar de existir indicação de comparabilidade após análise da evidência comparativa do tofacitinib com o infliximab, adalimumab, vedolizumab e golimumab, nos doentes sem exposição prévia a agentes biológicos, após os alertas

de segurança do PRAC e CHMP, resultantes do risco aumentado de tromboembolismo pulmonar com tofacitinib, existe risco acrescido com a sua utilização, não devendo o tofacitinib ser utilizado nesta subpopulação.

Relativamente à segunda subpopulação (doentes com exposição a agentes biológicos) concluiu-se que existe indicação de comparabilidade do tofacitinib com o adalimumab e vedolizumab nos doentes com exposição prévia a agentes biológicos.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO

Apesar de existir indicação de comparabilidade após análise da evidência comparativa do tofacitinib com o infliximab, adalimumab, vedolizumab e golimumab, nos doentes sem exposição prévia a agentes biológicos, após os alertas de segurança do PRAC e CHMP, resultantes do risco aumentado de tromboembolismo pulmonar com tofacitinib, concluiu-se que existe risco acrescido com a sua utilização, não devendo o tofacitinib ser utilizado nesta subpopulação.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Xeljanz (tofacitinib) é inferior ao custo da terapêutica com Humira (adalimumab).

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória intestinal crónica, recidivante, que afeta o reto e o cólon. A prevalência é estimada em 70-500 casos por 100.000 com pico de idade de início entre os 15 e os 25 anos. Em 15% dos casos, a colite ulcerosa é diagnosticada na infância e pode-se apresentar antes da idade escolar. Em geral, a mortalidade não é aumentada pela colite ulcerosa, mas a doença pode apresentar-se como colite severa aguda com risco de vida.

A base da terapêutica para a colite ulcerosa leve a moderada são os agentes 5-aminosalicilicos (5-ASA). Esses agentes são eficazes na indução e manutenção da remissão na colite ulcerosa. A maioria dos doentes com colite ulcerosa ativa moderada a grave beneficia dos glicocorticóides tópicos, orais ou parentéricos. A remissão, no entanto, não pode ser mantida com corticosteróides. A azatioprina (AZA) ou mercaptopurina (MP) têm sido usados como agentes poupadores de glicocorticoides em doentes incapazes de descontinuarem os

glicocorticoides. Os compostos biológicos inibidores do fator de necrose tumoral α (TNF) e os inibidores da integrina são indicados para o tratamento de doentes com colite ulcerosa refratária ao tratamento padrão. A cirurgia com colectomia é curativa, mas pode estar associada a morbilidade significativa e, portanto, é reservada para casos de colite ou resistência graves (fulminantes) e, em alguns casos, como tratamento ou prevenção do cancro. A continuidade intestinal pode ser feita pela construção de uma bolsa íleo-anal, que pode inflamar, o que ocorre em até 45% dos doentes.

O curso da colite ulcerosa é intermitente e de difícil previsão, pelo que a história natural da doença tem um efeito profundamente negativo e limitante na vida dos doentes, comprometendo a sua qualidade de vida (QdV) nos domínios físico, social e emocional. O risco de cancro colorretal aumenta em doentes com colite ulcerosa extensa e a vigilância é geralmente feita após 8-10 anos de duração da doença, com colonoscopias regulares. Manifestações extra-intestinais de colite ulcerosa incluem colangite esclerosante primária, bem como manifestações oculares, articulares e cutâneas.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O tofacitinib é um imunossupressor (código ATC: L04AA29), sendo um potente inibidor seletivo da família JAK. Em ensaios enzimáticos, o tofacitinib inibe a JAK1, a JAK2, a JAK3 e, em menor extensão, a Tyk2. Pelo contrário, o tofacitinib tem um elevado grau de seletividade para outras cinases do genoma humano. Em células humanas, o tofacitinib inibe preferencialmente a sinalização por recetores heterodiméricos de citocinas que se associam com a JAK3 e/ou a JAK1 com seletividade funcional para recetores de citocinas que sinalizam através de pares de JAK2. A inibição da JAK1 e da JAK3 pelo tofacitinib atenua a sinalização de interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) e de interferões de tipo I e tipo II, que irá resultar na modulação das respostas imunitária e inflamatória.

Os medicamentos biológicos disponíveis em Portugal são o infliximab, adalimumab, golimumab e vedolizumab, que, com exceção do vedolizumab, apenas têm como indicação clínica a colite ulcerosa refratária ao tratamento convencional ou que não pode fazer tal tratamento. Ou seja, apenas temos aprovado o vedolizumab para a colite ulcerosa refratária a um medicamento biológico.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do tofacitinib na indicação terapêutica “tratamento de doentes adultos com CU moderadamente a gravemente ativa que tiveram uma resposta inadequada, perderam resposta ou que eram intolerantes a terapêutica convencional ou a um medicamento biológico”.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação do tofacitinib.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

Subpopulação	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com colite ulcerosa moderadamente a gravemente ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional	Tofacitinib	Infliximab Adalimumab Golimumab Vedolizumab
Doentes adultos com colite ulcerosa moderadamente a gravemente ativa, que apresentam uma resposta inadequada ou demonstraram ser intolerantes ou deixaram de responder a um tratamento biológico	Tofacitinib	Infliximab Adalimumab Golimumab Vedolizumab

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de Eficácia	
Taxas de hospitalização	Crítico
Taxas de intervenção cirúrgica	Crítico
Medidas de atividade clínica da doença	Crítico
Cura endoscópica da mucosa	Importante
Qualidade de vida, através de escalas validadas	Crítico

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de Segurança	
Mortalidade	Crítico
Incidência global de efeitos adversos	Importante
Incidência de efeitos adversos graves	Crítico
Descontinuação devido a efeitos adversos	Crítico
Aumento da taxa de infeções e infestações oportunistas	Crítico
Aumento da taxa de neoplasias	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Foi verificada a evidência submetida pelo Titular da AIM, sendo considerados os estudos OCTAVE INDUCTION 1, OCTAVE INDUCTION 2 e OCTAVE SUSTAIN e 3 Meta-análises em rede submetidas pela empresa.

Os estudos OCTAVE INDUCTION 1, OCTAVE INDUCTION 2 e OCTAVE SUSTAIN não foram considerados relevantes para a presente avaliação dado serem estudos de utilização do tofacitinib versus placebo.

A meta-análise em rede de Rubin *et al* foi considerada adequada para a presente avaliação.

A meta-análise em rede de Bonavas *et al* apresenta os dados de eficácia e segurança comparativa para os doentes com colite ulcerosa moderadamente ou gravemente ativa sem exposição prévia a tratamento biológico. Esta meta-análise apresenta dados para um número de *outcomes* inferior ao reportado na meta-análise de Rubin *et al* e os autores não tiveram acesso aos dados desagregados de alguns dos estudos, o que introduz um risco acrescido de enviesamento de resultados. Esta meta-análise não acrescenta dados adicionais relativamente à de Rubin *et al*.

A Meta-análise em rede de Singh *et al* apresenta os dados de eficácia e segurança comparativa para os doentes com colite ulcerosa moderadamente ou gravemente ativa sem exposição prévia a tratamento biológico ou após falência de um antagonista TNF. Esta meta-análise apresenta dados para um número de *outcomes* inferior ao reportado na meta-análise de Rubin *et al* e os autores não tiveram acesso aos dados desagregados de alguns dos estudos, o que introduz um risco acrescido de enviesamento de resultados. Esta meta-análise não acrescenta dados adicionais relativamente à de Rubin *et al*.

Meta-análise de Rubin *et al*

Objetivo

O objetivo da meta-análise em rede foi avaliar de forma comparativa a eficácia e segurança do tofacitinib em comparação com outros tratamentos biológicos ou não biológicos para a colite ulcerosa moderadamente a severamente ativa.

Revisão sistemática da literatura

Foi efetuada a pesquisa em várias bases de dados eletrónicas.

A figura 1 mostra o diagrama de fluxo PRISMA da revisão sistemática da literatura efetuada.

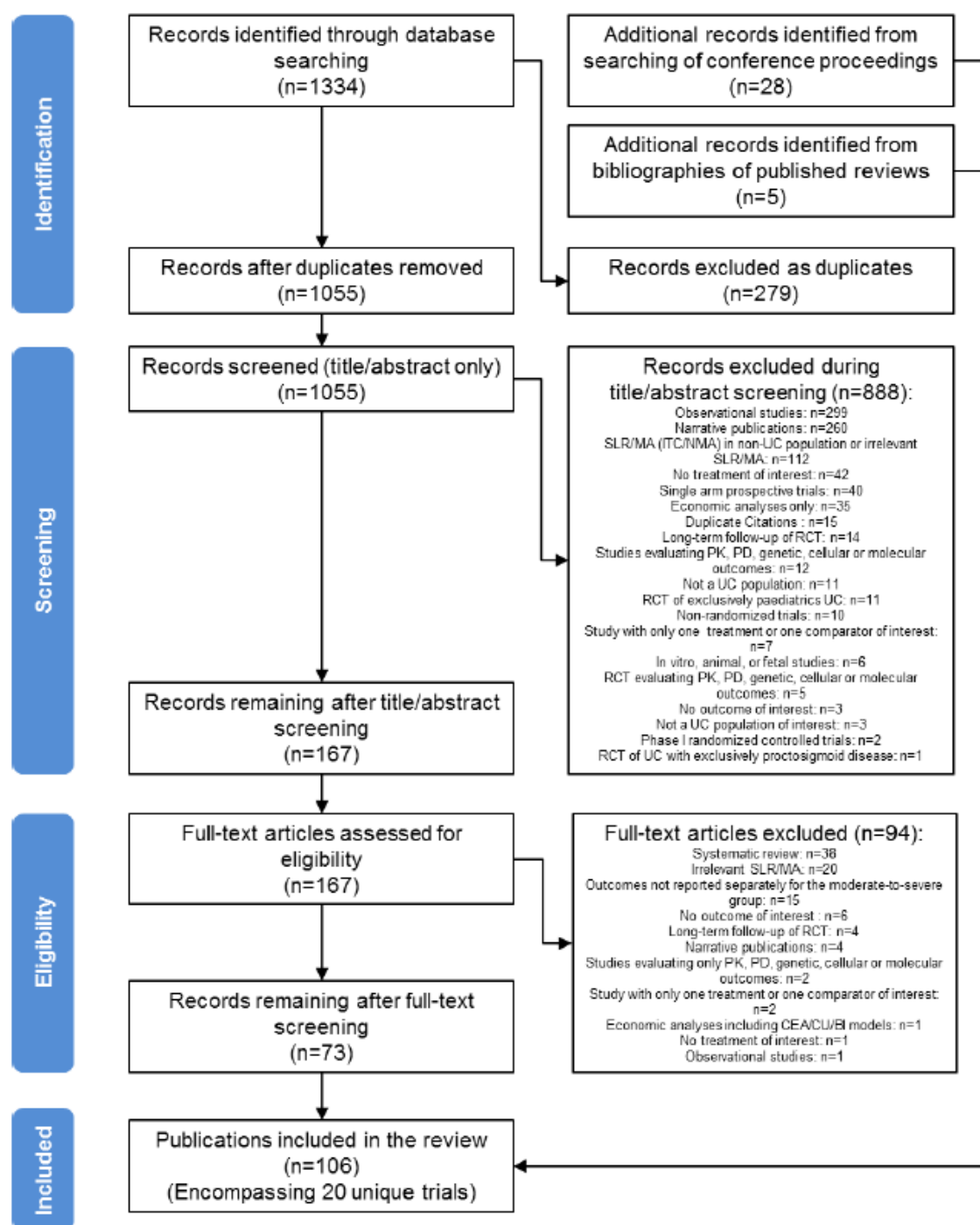


Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA.

A tabela 3 mostra os estudos incluídos na revisão realizada.

Tabela 3 – Estudos incluídos na revisão

Trial Name	Interventions	Treatment Phase	Population	Primary Reference
ACT 1 ⁷	Placebo IFX 5mg IFX 10mg	Induction and maintenance	Patients with active moderate to severe UC with a Mayo score of 6–12.	Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <i>New Engl. J. Med.</i> 2005;353(23):2462-2476.
ACT 2 ⁷	Placebo IFX 5mg IFX 10mg	Induction and maintenance	Patients with active moderate to severe UC with a Mayo score of 6–12.	Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <i>New Engl. J. Med.</i> 2005;353(23):2462-2476.
EUCALYPTUS ¹³	Placebo ETLZ 100 mg ETLZ 300 mg	Induction only	Patients with refractory moderate-to-severely active UC	Vermeire S, O'Byrne S, Williams M, et al. 159 Differentiation Between Etrolizumab (Rhumab Beta7) and Placebo in the Eucalyptus Phase II Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Refractory Moderate-to-Severely Active Ulcerative Colitis. <i>Gastroenterology.</i> 2013;5(144):S-36.
Jiang 2015 ¹⁴	Placebo IFX 3.5mg IFX 5mg	Induction and maintenance	Patients with moderate to severe active UC	Jiang, X. L.,Cui, H. F.,Gao, J.,Fan, H.. Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients with Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. <i>Journal of Clinical Gastroenterology.</i> 2015. 49:582-588
GEMINI 1 ¹	Placebo VDZ 300mg	Induction and maintenance	Patients with unsuccessful previous treatment (i.e., lack of response or unacceptable adverse events) with one or more glucocorticoids, immunosuppressive medications (i.e., AZA and 6-MP), or TNF antagonists.	Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. <i>New Engl. J. Med.</i> 2013;369(8):699-710.
Feagan 2005 ⁴	Placebo VDZ 5mg/kg VDZ 2mg/kg	Induction only	Patients with active ulcerative colitis	Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. <i>New Engl. J. Med.</i> 2005;352(24):2499-2507.
OCTAVE Induction 1 ²	Placebo TOF 10mg	Induction only	Patients with moderate to severe UC	Sandborn, W.,Sands, B. E.,D'Haens, G. R.,Vermeire, S.,Schreiber, S.,Danese, S.,Panés, J.,Feagan, B. G.,Reinisch, W.,Niezychowski, W.,Friedman, G.,Lawendy, N.,Yu, D.,Woodworth, D. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. <i>The New England journal of medicine.</i> May

Trial Name	Interventions	Treatment Phase	Population	Primary Reference
				04 2017;376(18):1723-1736.
OCTAVE Induction 2 ²	Placebo TOF 10mg	Induction only	Patients with moderate to severe UC	Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. The New England journal of medicine. May 04 2017;376(18):1723-1736.
OCTAVE SUSTAIN ²	Placebo TOF 5mg TOF 10mg	Maintenance only	Patients with moderate-to-severely active UC who achieved clinical response in the OCTAVE Induction1 and OCTAVE Induction 2 trials.	Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. The New England journal of medicine. May 04 2017;376(18):1723-1736.
PURSUIT-IV ¹⁷	Placebo GOL 1mg/kg GOL 2mg/kg GOL 4mg/kg	Induction only	Patients with moderate to severe UC	Rutgeerts, P.,Feagan, B. G.,Marano, C. W.,Padgett, L.,Strauss, R.,Johanns, J.,Adedokun, O. J.,Guzzo, C.,Zhang, H.,Colombel, J. F.,Reinisch, W.,Gibson, P. R.,Sandborn, W. J.. Randomised clinical trial: A placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2015. 42:504-514
PURSUIT-M ³	Placebo GOL 50 mg GOL 100 mg	Maintenance only	Patients who have failed therapy with immunomodulators, 5-ASA, steroids or a combination of IM, 5-ASA, or steroids	Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. <i>Gastroenterology</i> . 2014;146(1):96-109 e101.
PURSUIT-SC ⁹	Placebo GOL 200/100mg GOL 400/200mg	Induction only	TNF-α antagonist-naïve patients with moderate-to-severe UC. Patients had an inadequate response to, or had failed to tolerate, 1 or more of the following conventional therapies: oral 5-ASA, oral corticosteroids, AZA, and/or 6-MP; or were corticosteroid dependent (i.e., an inability to taper corticosteroids without recurrence of UC symptoms).	Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. <i>Gastroenterology</i> . 2014;146(1):85-95; quiz e14-85.
TOF phase 2 study ¹⁰	Placebo TOF 0.5mg TOF 3mg TOF 10mg TOF 15mg	Induction only	Patients with moderate-to-severe active UC	Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. <i>New Engl. J. Med</i> . 2012;367(7):616-624.
Probert 2003 ¹⁵	Placebo IFX 5 mg/kg	Induction only	Patients with glucocorticoid resistant UC	Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. <i>Gut</i> . 2003;52(7):998-1002.

Trial Name	Interventions	Treatment Phase	Population	Primary Reference
UC-SUCCESS ⁵	AZA 2.5 mg/kg + placebo IFX 5 mg/kg IV + placebo AZA 2.5 mg/kg + IFX 5 mg/kg	Induction only	Patients who have failed therapy with immunomodulators, 5-ASA, steroids or a combination of IM, 5-ASA, or steroids; Anti-TNF-naïve	Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. <i>Gastroenterology</i> . 2014;146(2):392-400 e393.
ULTRA 1 ⁶	Placebo ADA 80/40mg ADA 160/80mg	Induction only	Anti-TNF naïve patients with moderately to severely active UC	Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. <i>Gut</i> . 2011;60(6):780-787
ULTRA 2 ¹¹	Placebo ADA 160/80/40mg	Induction and maintenance	Patients with moderate-to-severe UC (Mayo score, 6–12 points; endoscopic subscore, 2–3 points; anti-tumor necrosis factor [anti-TNF]-naïve and anti-TNF-experienced [40.3%]) who had failed conventional therapy	Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. <i>Gastroenterology</i> . 2012;142(2):257-265 e251-253.
Suzuki 2014 ¹²	Placebo ADA 160/80/40mg ADA 80/40mg	Induction and maintenance	Anti-TNF-naïve Japanese patients with moderately to severely active UC refractory to corticosteroids, immunomodulators, or both.	Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. <i>J. Gastroenterol</i> . 2014;49(2):283-294.
Suzuki 2015 ¹⁹	Placebo IFX 5mg/kg	Induction and maintenance	Patients with moderate to severe UC	Suzuki, Y., Motoya, S., Hirai, F., Ogata, H., Ito, H., Sato, N., Ozaki, K., Watanabe, M., Hibi, T.. Infliximab therapy for Japanese patients with ulcerative colitis: Efficacy, safety, and association between serum infliximab levels and early response in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> . 2015. 9:5372-5373
TOUCHSTONE ¹⁸	Placebo Ozanimod 0.5mg Ozanimod 1mg	Induction and maintenance	Patients with moderate to severe active UC	Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Wolf, D. C., D'Haens, G., Vermeire, S., Hanauer, S. B., Ghosh, S., Smith, H., Cravets, M., Frohna, P. A., Aranda, R., Gujrathi, S., Olson, A.. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2016. 374:1754-1762
TURANDOT ¹⁶	Placebo PF-00547659 7.5mg PF-00547659 22.5mg PF-00547659 75mg PF-00547659 225mg	Induction only	Patients with moderate to severe UC	Reinisch, W., Sandborn, W., Danese, S., Cataldi, F., Hebuterne, X., Salzberg, B., Klopocka, M., Tarabar, D., Vanasek, T., Gregus, M., Hellstern, P., Kim, J. S., Sparrow, M., Gorelick, K., Hinz, M., Ahmad, A., Hassan-Zahraee, M., Pradhan, V., Vermeire, S.. A randomized, multicenter double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of anti-MAdCAM antibody PF-00547659 (PF) in patients with

Trial Name	Interventions	Treatment Phase	Population	Primary Reference
				moderate to severe ulcerative colitis: Results of the turandot study. <i>Gastroenterology</i> . 2015. 148:S1193

Outcomes incluídos

A tabela 4 mostra a listagem de *outcomes* incluídos por cada estudo na fase de indução.

Tabela 4 - Outcomes incluídos por cada estudo na fase de indução

Study	Clinical response	Clinical remission	Endoscopic remission	Mucosal healing	IBDQ score	SF-36 PCS	SF-36 MCS	EQ-5D VAS	Any AE	Severe AE	Discontinuation due to AE	Discontinuation due to LOE	Worsening UC	Infection	Abdominal pain	Anemia	Nasopharyngitis	Nausea	Pyrexia	Vomiting	Headache
ACT 1																					
ACT 2																					
EUCALYPTUS																					
GEMINI 1																					
Jiang 2015																					
PURSUIT-SC																					
Probert 2003																					
Suzuki 2014																					
Suzuki 2015																					
TOUCHSTONE																					
TURANDOT																					
UC-SUCCESS																					
ULTRA 1																					
ULTRA 2																					
TOF Phase 2 trial																					
OCTAVE Induction 1, 2																					

Green cells indicate studies used in NMA analyses for that particular outcome.

AE: adverse event; EQ-5D VAS: EuroQol 5-Dimension Visual Analog Scale; IBDQ: Irritable Bowel Disease Questionnaire; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36 : Short-Form 36-item Questionnaire

A tabela 5 mostra os *outcomes* incluídos por cada estudo na fase de manutenção.

Tabela 5 – Outcomes incluídos por cada estudo na fase de manutenção.

Study	Clinical response	Endoscopic response	Sustained response	Clinical remission	Endoscopic remission	Sustained clinical remission	Steroid-free remission	Mucosal healing	Discontinuation due to AE
ACT 1									
ULTRA 2									
Suzuki 2014									
GEMINI 1									
PURSUIT-M									
OCTAVE SUSTAIN									

Green cells indicate studies used in treat-through analyses only; blue cells indicate studies used in re-randomization analyses only; grey cells indicate studies that contributed to both types of analyses.

AE: adverse event; EQ-5D VAS: EuroQol 5-Dimension Visual Analog Scale; IBDQ: Irritable Bowel Disease Questionnaire; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36 : Short-Form 36-item Questionnaire

Fase de indução

A figura 2 mostra a rede dos estudos incluídos na fase de indução.

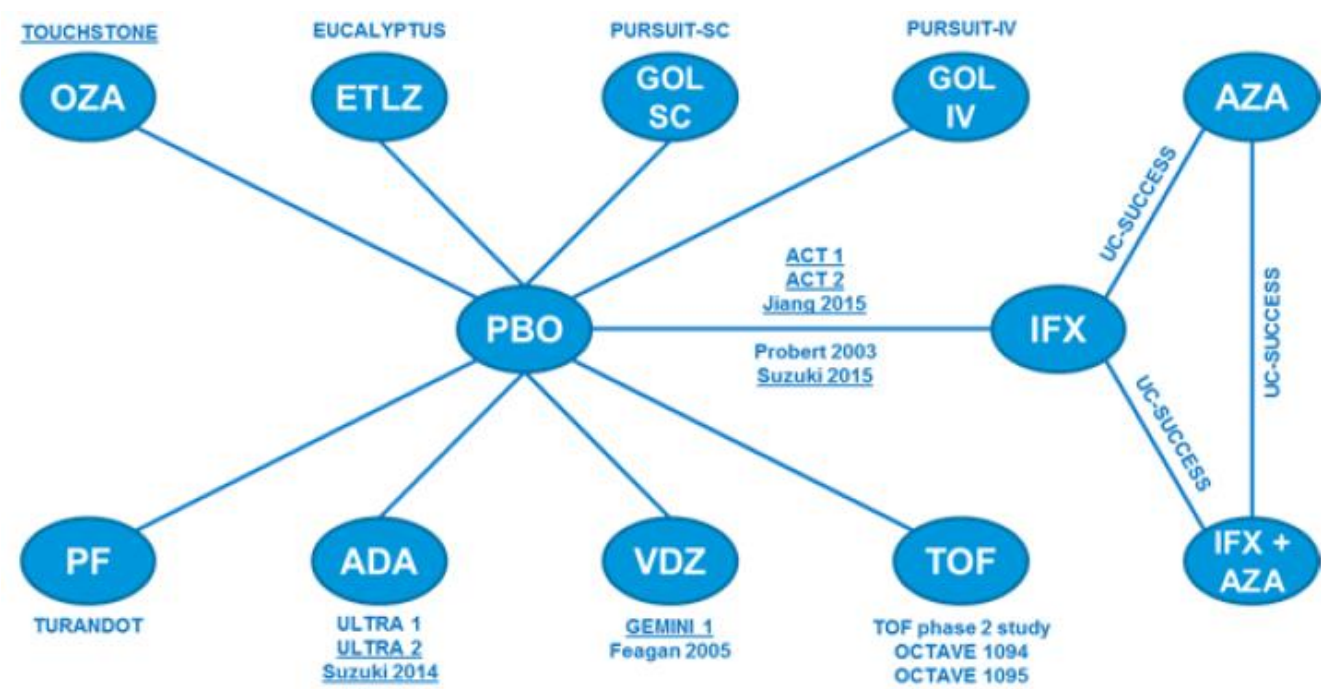
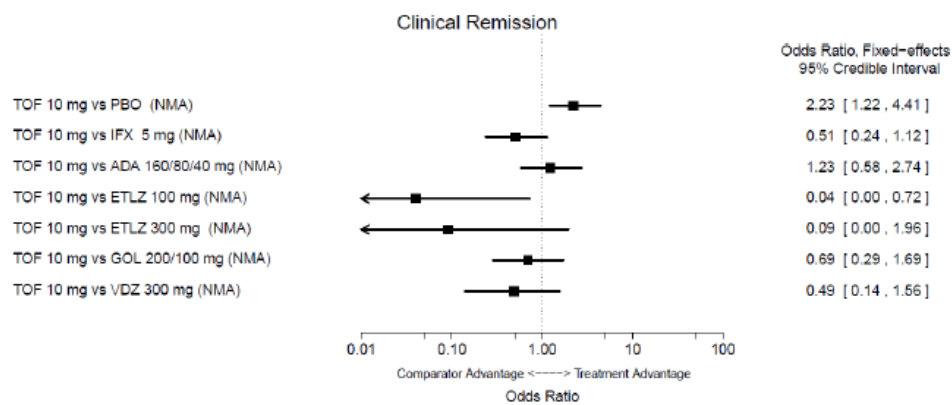


Figura 2 – Rede dos estudos incluídos na fase de indução.

Remissão Clínica às 6-12 semanas

A figura 3 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab, adalimumab, vedolizumab e golimumab quanto à remissão clínica às 6-12 semanas nos doentes sem exposição a anti TNF.



Anti-TNF Naive, 6–12 weeks

Figura 3 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

A figura 4 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta superioridade em comparação com o adalimumab e comparabilidade com o vedolizumab quanto à remissão clínica nos doentes com exposição a anti TNF.

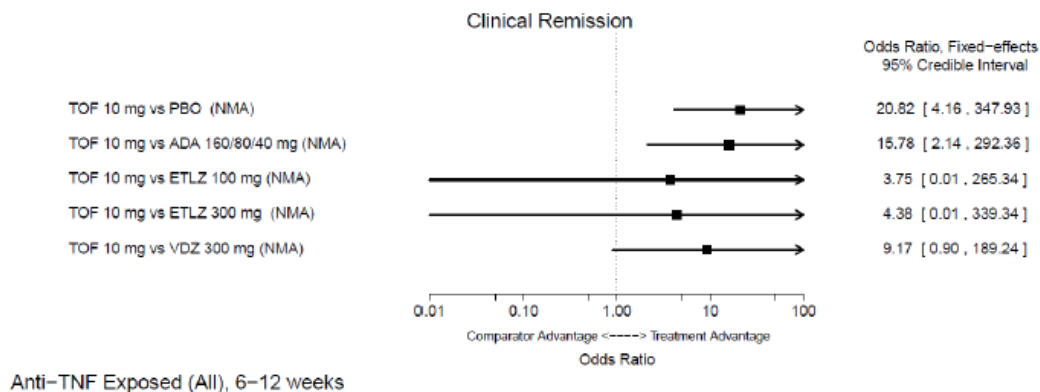


Figura 4 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF.

Resposta Clínica

A figura 5 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o adalimumab, vedolizumab e golimumab, apresentando inferioridade relativamente ao infliximab quanto à resposta clínica nos doentes sem exposição a anti TNF.

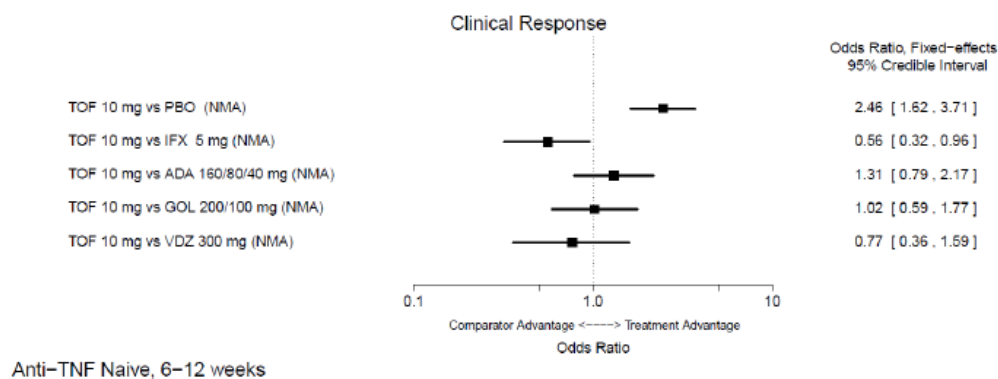


Figura 5 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

A figura 6 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta superioridade em comparação com o adalimumab e comparabilidade com o vedolizumab quanto à resposta clínica nos doentes com exposição a anti TNF.

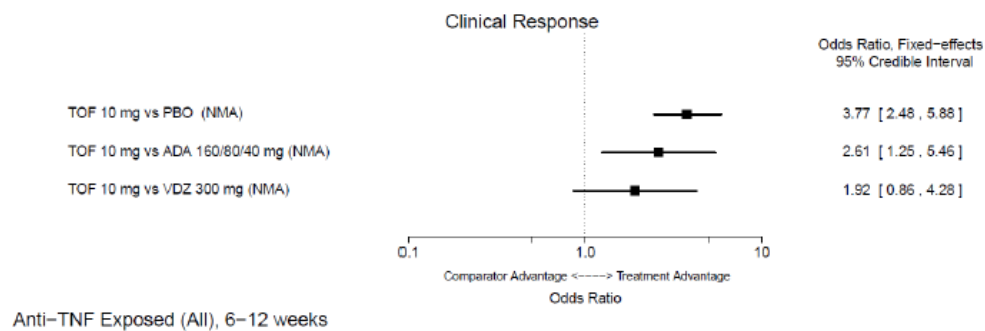


Figura 6 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF.

Cura da Mucosa

A figura 7 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab, adalimumab, vedolizumab e golimumab quanto à cura da mucosa nos doentes sem exposição a anti TNF.

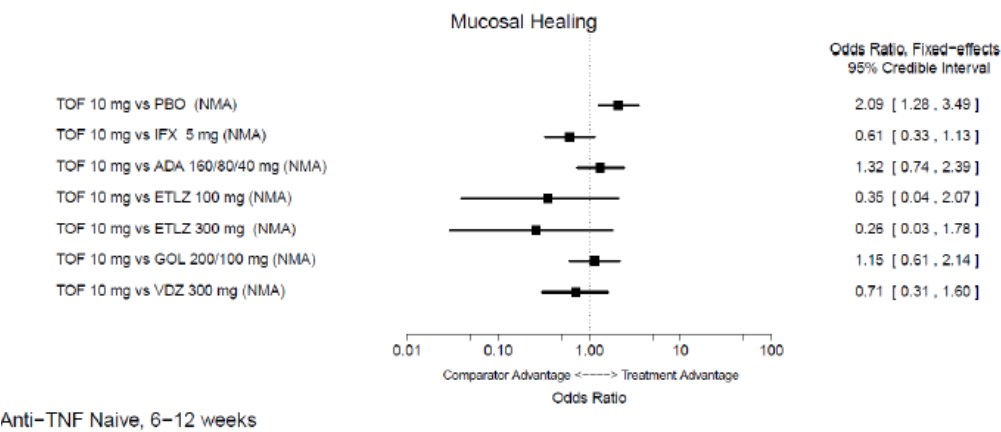


Figura 7 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

A figura 8 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta superioridade em comparação com o adalimumab e ao vedolizumab quanto à cura da mucosa nos doentes com exposição a anti TNF.

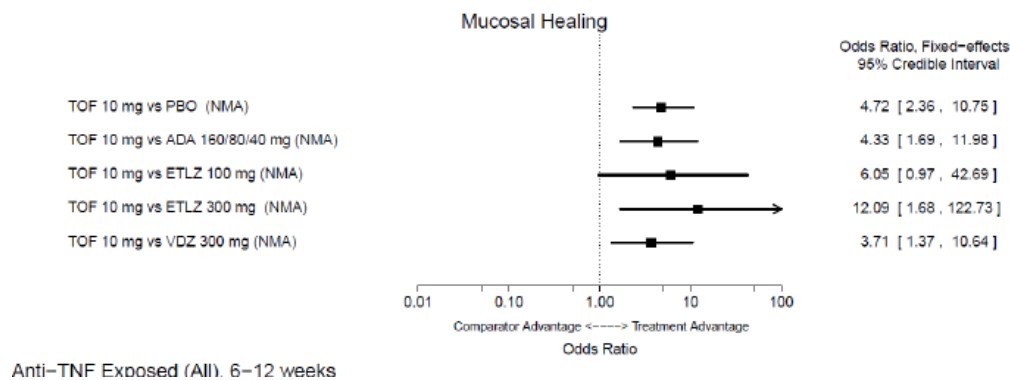


Figura 8 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF.

Qualidade de vida pela escala IBDQ

A figura 9 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab, adalimumab, vedolizumab e golimumab quanto à qualidade de vida pela escala IBDQ nos doentes sem exposição a anti TNF.

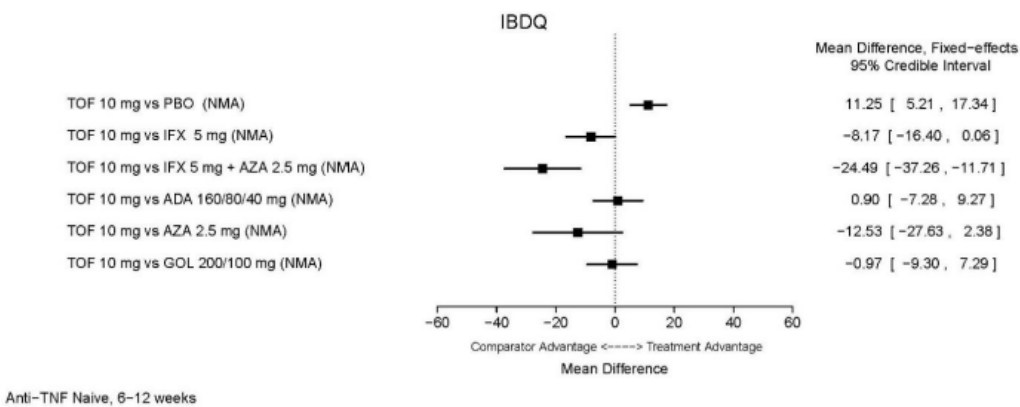


Figura 9 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

Qualidade de vida pela escala EQ VAS

A figura 10 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab e golimumab quanto à qualidade de vida pela escala VAS nos doentes sem exposição a anti TNF.

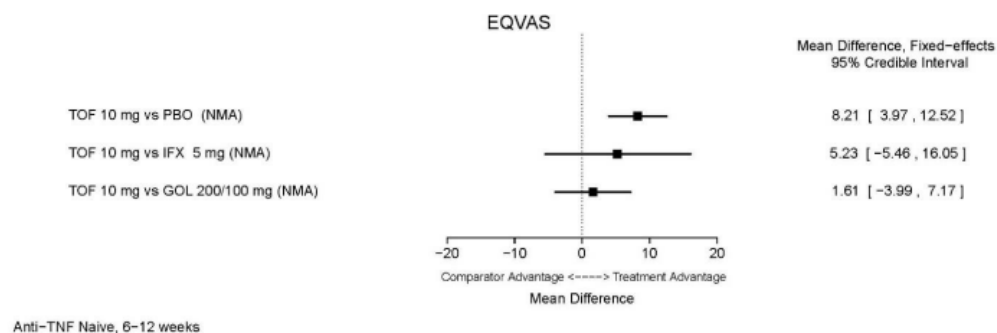


Figura 10 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

Qualidade de vida pela escala SF-36 MCS

A figura 11 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta superioridade relativamente ao infliximab e comparabilidade com o golimumab quanto à qualidade de vida pela escala SF-36 MCS nos doentes sem exposição a anti TNF.

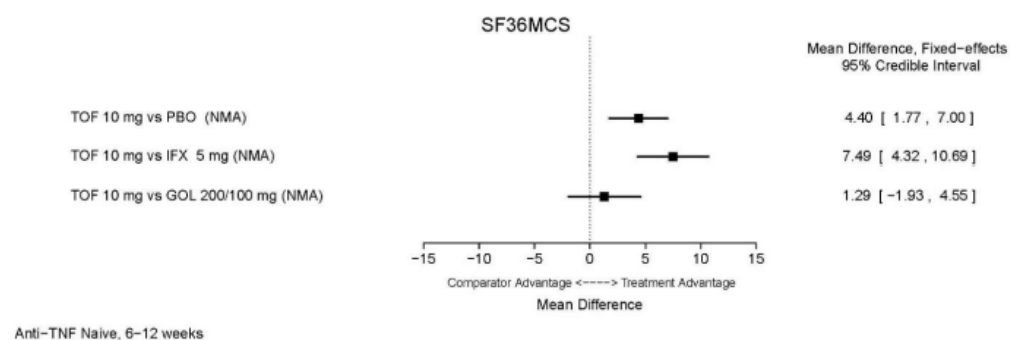


Figura 11 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

Qualidade de vida pela escala SF-36 PCS

A figura 12 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta superioridade relativamente ao infliximab e comparabilidade com o adalimumab e golimumab quanto à qualidade de vida pela escala SF-36 PCS nos doentes sem exposição a anti TNF.

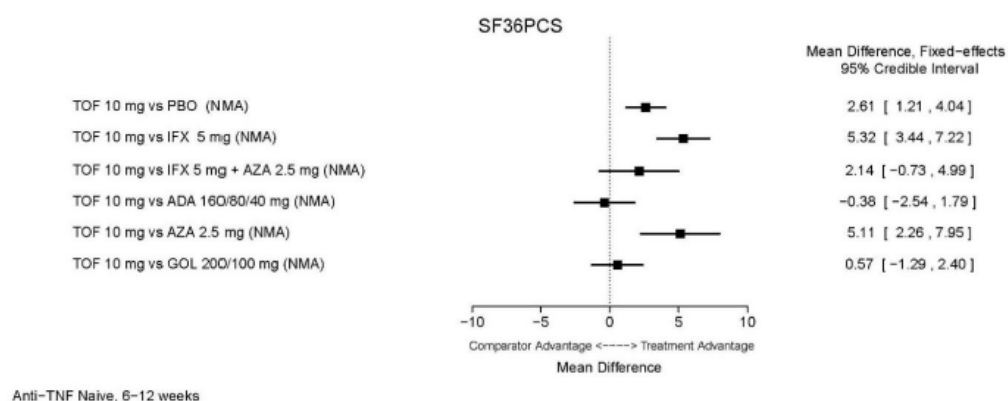


Figura 12 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

Eventos adversos

A figura 13 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com ou sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o vedolizumab quanto aos eventos adversos.

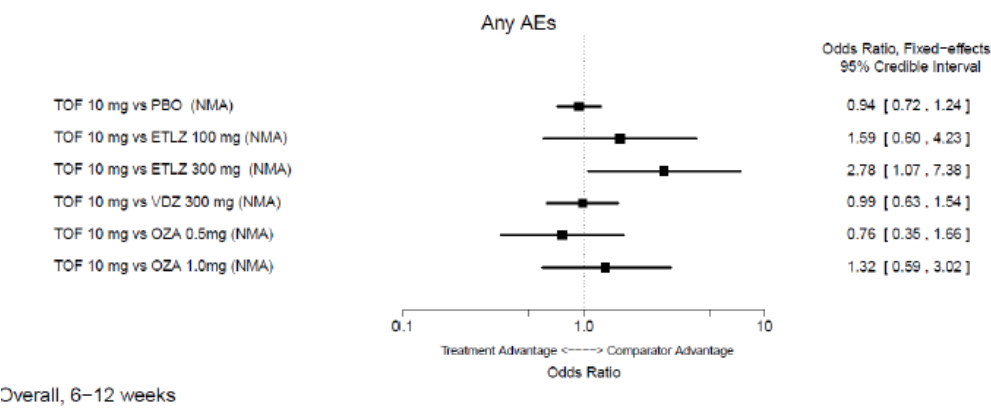


Figura 13 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

A figura 14 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o adalimumab e o golimumab quanto aos eventos adversos nos doentes sem exposição a anti TNF.

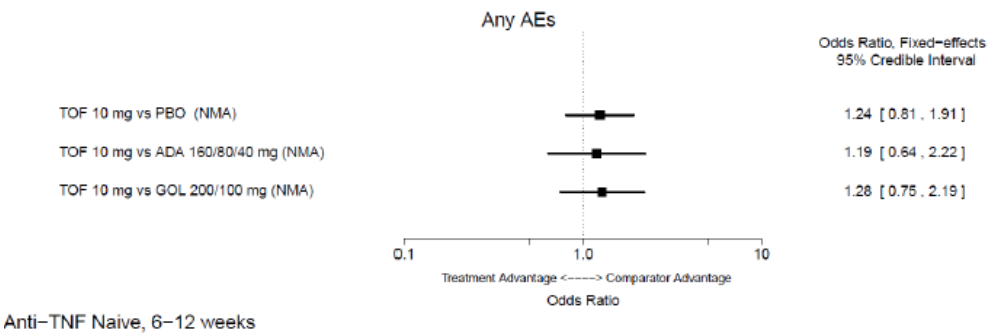


Figura 14 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

Descontinuação devido a eventos adversos

A figura 15 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com ou sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o vedolizumab quanto à interrupção por eventos adversos.

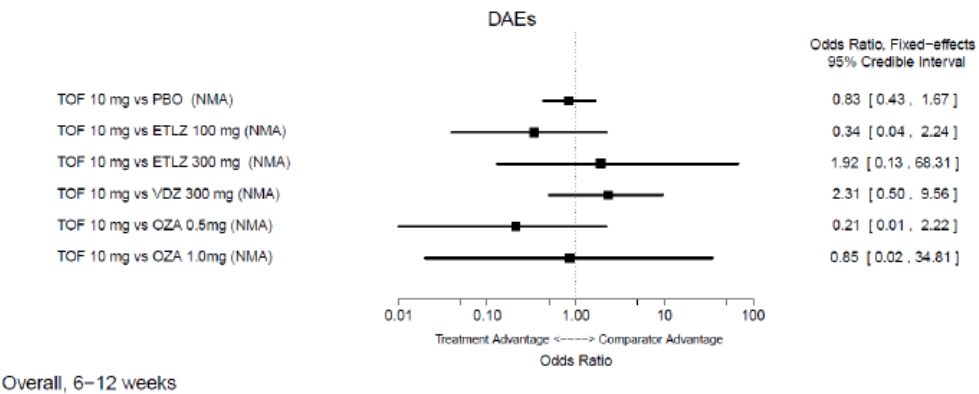


Figura 15 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

A figura 16 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o adalimumab e o golimumab quanto à descontinuação devido a eventos adversos nos doentes sem exposição a anti TNF.

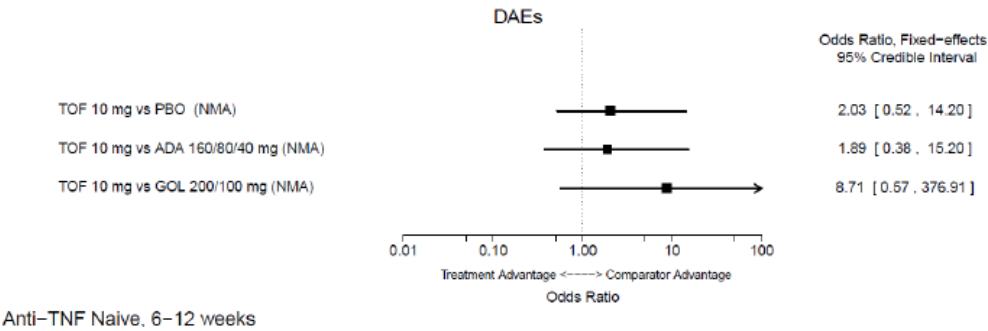


Figura 16 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

Taxa de infeções

A figura 17 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com ou sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o vedolizumab quanto à taxa de infeções.

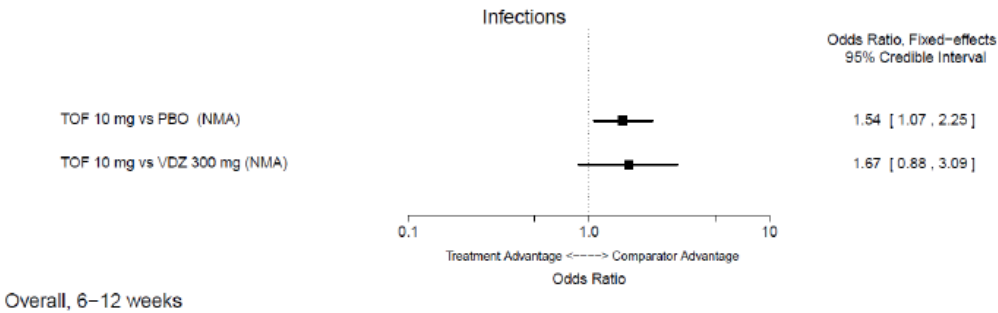


Figura 17 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

A figura 18 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o adalimumab e o golimumab quanto à taxa de infeções nos doentes sem exposição a anti TNF.

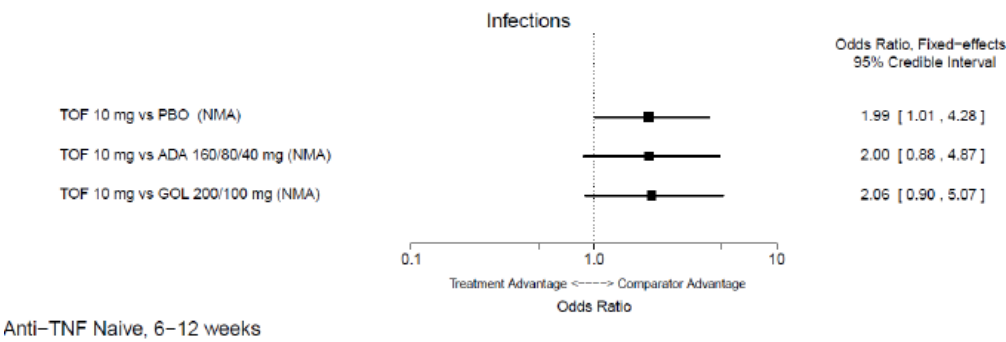


Figura 18 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

Fase de manutenção

A figura 19 mostra a rede dos estudos incluídos na fase de manutenção.

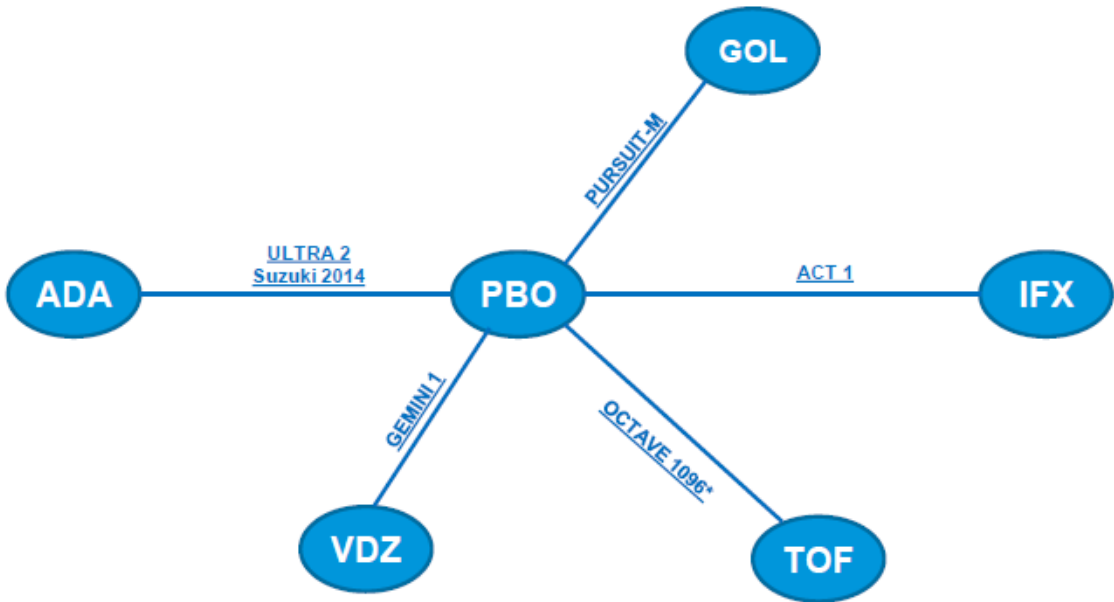


Figura 19 – Rede dos estudos incluídos na fase de indução.

Remissão Clínica às 52 semanas

A figura 20 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab e o adalimumab quanto à remissão clínica às 52 semanas nos doentes sem exposição a anti TNF.

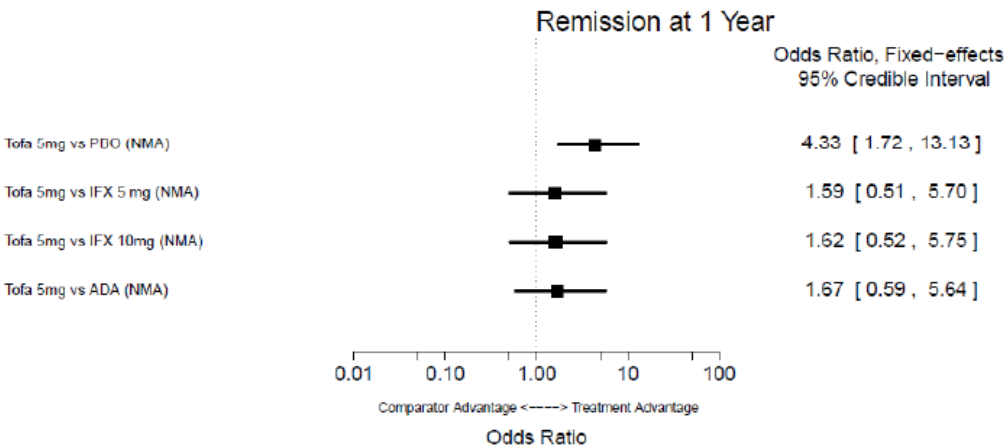


Figura 20 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

A figura 21 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade ao adalimumab quanto à remissão clínica nos doentes com exposição a anti TNF.

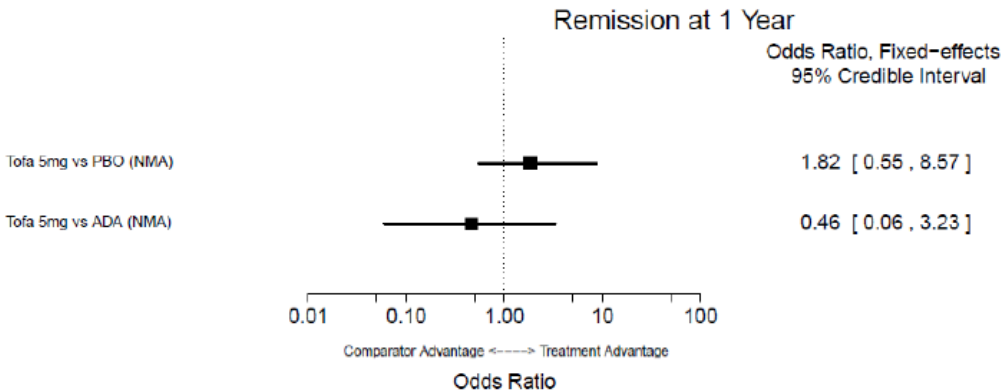


Figura 21 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF.

Manutenção da remissão

A figura 22 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab e o adalimumab quanto à manutenção da remissão nos doentes sem exposição a anti TNF.

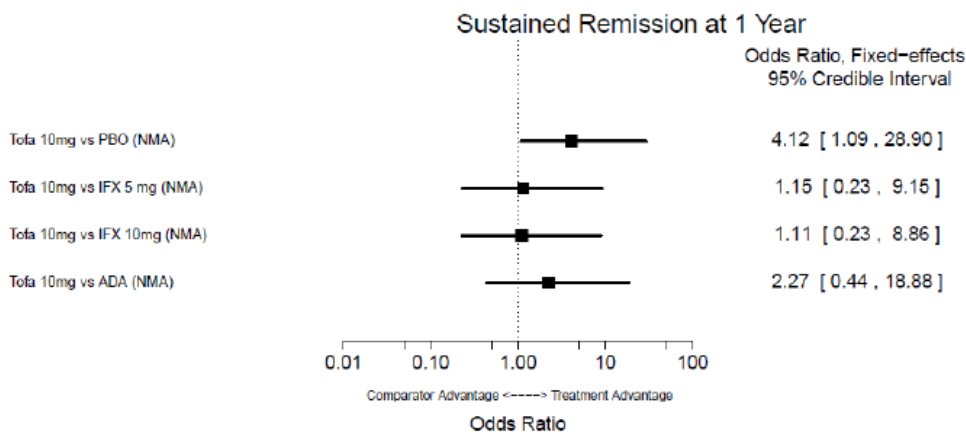


Figura 22 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

A figura 23 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade ao adalimumab quanto à manutenção da remissão nos doentes com exposição a anti TNF.

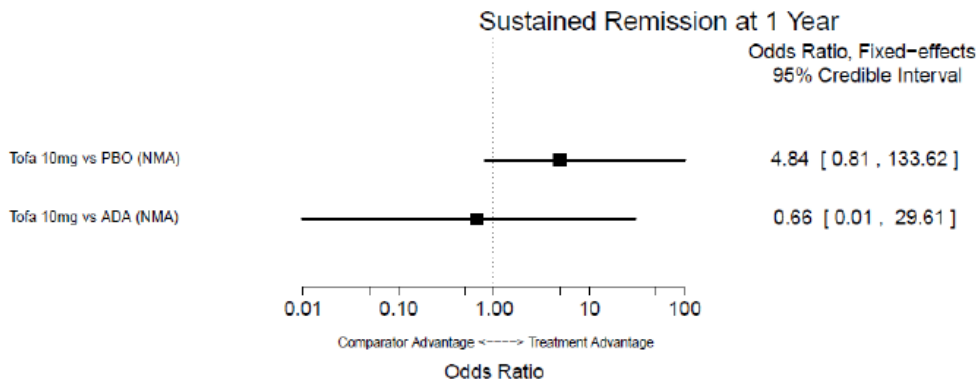


Figura 23 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF.

Resposta clínica às 52 semanas

A figura 24 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab e o golimumab e vantagem relativamente ao adalimumab quanto à resposta clínica às 52 semanas nos doentes sem exposição a anti TNF.

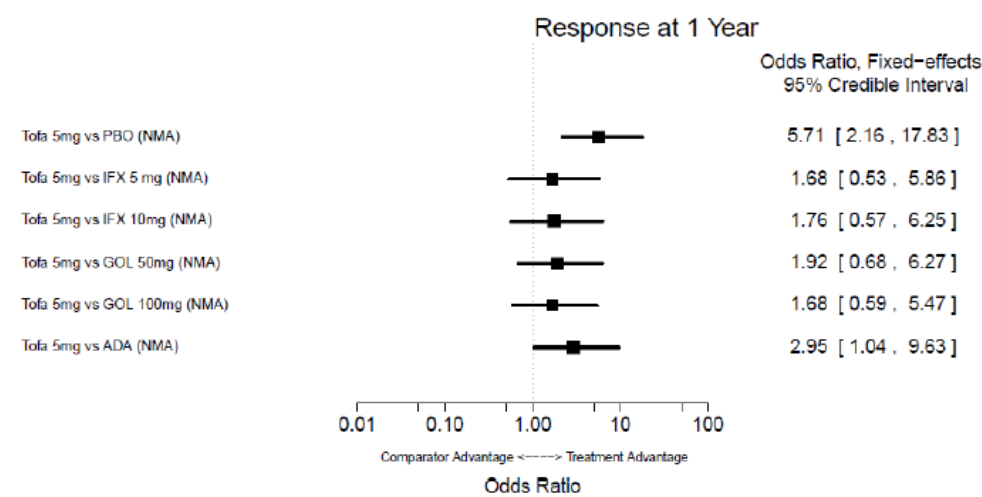


Figura 24 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

A figura 25 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade ao adalimumab quanto à resposta clínica na semana 52 nos doentes com exposição a anti TNF.

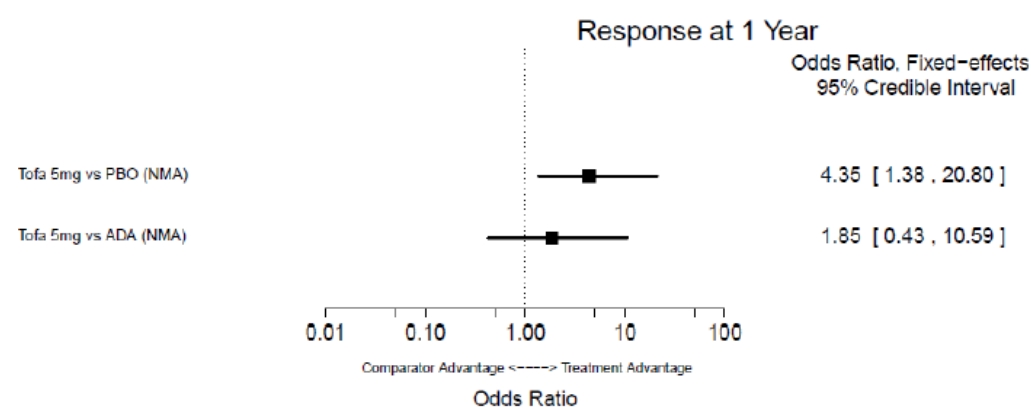


Figura 25 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF.

Manutenção da Resposta às 52 semanas

A figura 26 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab, adalimumab e o golimumab quanto à manutenção da resposta às 52 semanas nos doentes sem exposição a anti TNF.

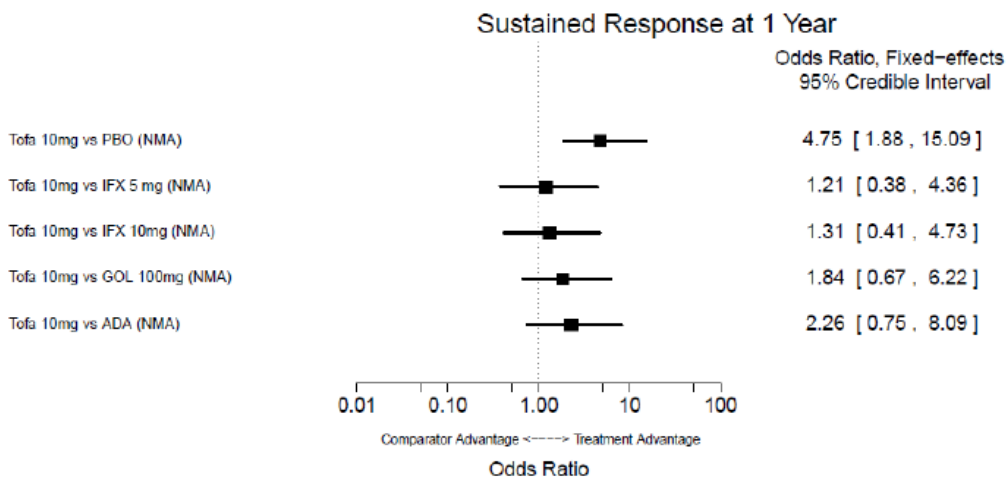


Figura 26 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

A figura 27 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade ao adalimumab quanto à manutenção da resposta na semana 52 nos doentes com exposição a anti TNF.

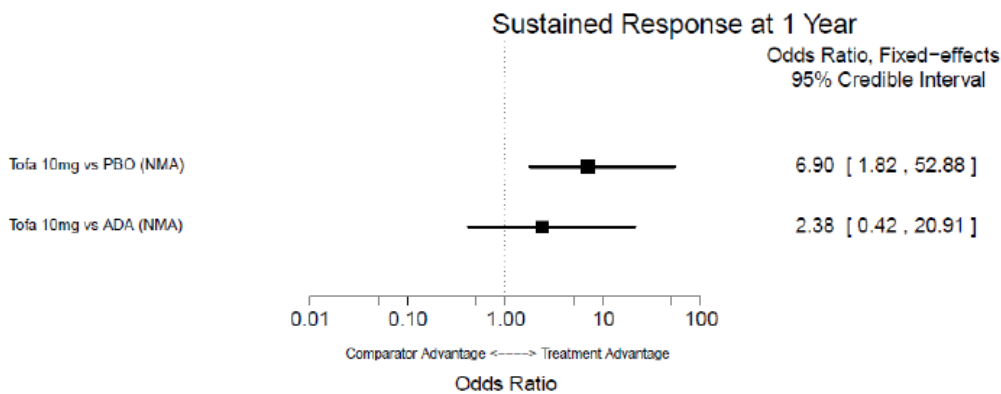


Figura 27 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF.

Cura da mucosa às 52 semanas

A figura 28 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab e adalimumab quanto à cura da mucosa às 52 semanas nos doentes sem exposição a anti TNF.

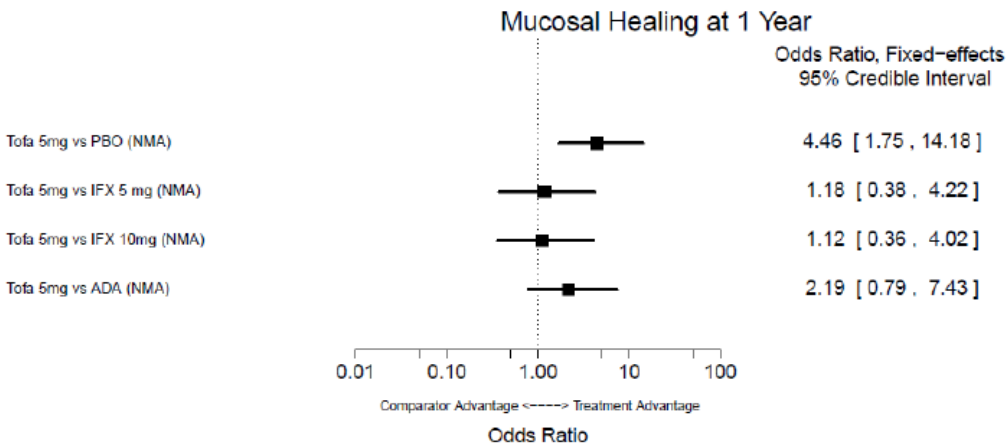


Figura 28 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes sem exposição a anti TNF.

A figura 29 mostra a análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade ao adalimumab quanto à cura da mucosa da semana 52 nos doentes com exposição a anti TNF.

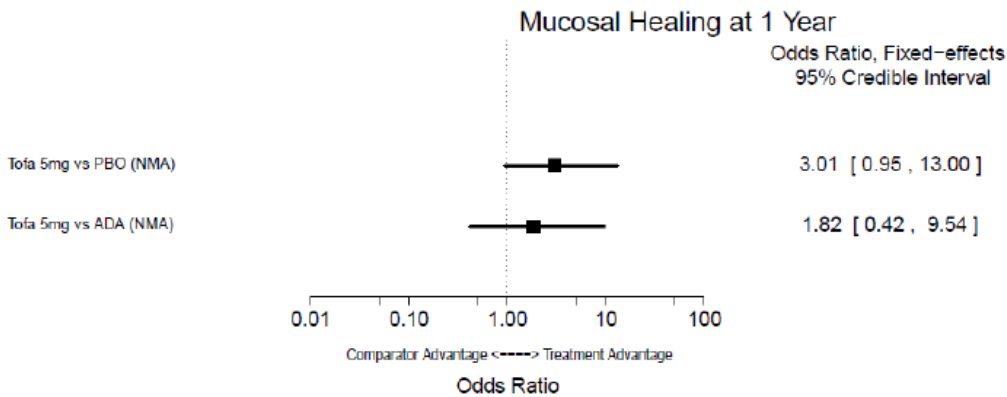


Figura 29 - Análise comparativa do tofacitinib com as restantes opções nos doentes com exposição a anti TNF.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

A evidência submetida refere-se à comparação indireta submetida pelo Titular de AIM.

Subpopulação 1: Doentes adultos com colite ulcerosa moderadamente a gravemente ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional

Taxa de hospitalização

Não foram submetidos dados para esta subpopulação relativamente à taxa de hospitalização.

Taxa de intervenção cirúrgica

Não foram submetidos dados para esta subpopulação relativamente à taxa de intervenção cirúrgica.

Medidas de atividade clínica da doença

O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab, adalimumab, vedolizumab e golimumab quanto à remissão clínica às 6-12 semanas nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab e o adalimumab quanto à remissão clínica às 52 semanas nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab e o adalimumab quanto à manutenção da remissão nos doentes sem exposição a anti TNF.

O tofacitinib apresenta comparabilidade com o adalimumab, vedolizumab e golimumab, apresentando inferioridade relativamente ao infliximab quanto à resposta clínica nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab e o golimumab e vantagem relativamente ao adalimumab quanto à resposta clínica às 52 semanas nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab, adalimumab e o golimumab quanto à manutenção da resposta às 52 semanas nos doentes sem exposição a anti TNF.

Assim, existe comparabilidade do tofacitinib relativamente ao *outcome* medidas de atividade clínica da doença.

Cura endoscópia da mucosa

O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab, adalimumab, vedolizumab e golimumab quanto à cura da mucosa nos doentes sem exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab e adalimumab quanto à cura da mucosa às 52 semanas nos doentes sem exposição a anti TNF.

Assim, existe comparabilidade do tofacitinib relativamente ao *outcome* cura endoscópia da mucosa.

Qualidade de vida

O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab, adalimumab, vedolizumab e golimumab quanto à qualidade de vida pela escala IBDQ nos doentes sem exposição a anti TNF.

O tofacitinib apresenta comparabilidade com o infliximab e golimumab quanto à qualidade de vida pela escala VAS nos doentes sem exposição a anti TNF.

O tofacitinib apresenta superioridade relativamente ao infliximab e comparabilidade com o golimumab quanto à qualidade de vida pela escala SF-36 MCS nos doentes sem exposição a anti TNF.

O tofacitinib apresenta superioridade relativamente ao infliximab e comparabilidade com o adalimumab e golimumab quanto à qualidade de vida pela escala SF-36 PCS nos doentes sem exposição a anti TNF.

Assim, existe comparabilidade do tofacitinib relativamente ao *outcome* qualidade de vida.

Mortalidade

Não foram submetidos dados para esta subpopulação relativamente à mortalidade.

Eventos adversos

O tofacitinib apresenta comparabilidade com o adalimumab e o golimumab quanto aos eventos adversos nos doentes sem exposição a anti TNF.

Assim, não existe evidência de dado adicional do tofacitinib quanto ao *outcome* eventos adversos.

Eventos adversos graves

Não foram submetidos dados para esta subpopulação relativamente aos eventos adversos graves.

Descontinuação por eventos adversos

O tofacitinib apresenta comparabilidade com o adalimumab e o golimumab quanto à descontinuação devido a eventos adversos nos doentes sem exposição a anti TNF.

Assim, não existe evidência de dado adicional do tofacitinib quanto ao *outcome* descontinuação por eventos adversos.

Taxa de infeções

O tofacitinib apresenta comparabilidade com o adalimumab e o golimumab quanto à taxa de infeções nos doentes sem exposição a anti TNF.

Assim, não existe evidência de dado adicional do tofacitinib quanto ao *outcome* taxa de infeções.

Aumento das neoplasias

Não foram submetidos dados para esta subpopulação relativamente ao aumento das neoplasias.

Subpopulação 2: Doentes adultos com colite ulcerosa moderadamente a gravemente ativa, que apresentam uma resposta inadequada ou demonstraram ser intolerantes ou deixaram de responder a um tratamento biológico

Taxa de hospitalização

Não foram submetidos dados para esta subpopulação relativamente à taxa de hospitalização.

Taxa de intervenção cirúrgica

Não foram submetidos dados para esta subpopulação relativamente à taxa de intervenção cirúrgica.

Medidas de atividade clínica da doença

O tofacitinib apresenta superioridade em comparação com o adalimumab e comparabilidade com o vedolizumab quanto à remissão clínica às 6-12 semanas nos doentes com exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade ao adalimumab quanto à remissão clínica às 52 semanas nos doentes com exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade ao adalimumab quanto à manutenção da remissão nos doentes com exposição a anti TNF.

O tofacitinib apresenta superioridade em comparação com o adalimumab e comparabilidade com o vedolizumab quanto à resposta clínica às 6-12 semanas nos doentes com exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade ao adalimumab quanto à resposta clínica na semana 52 nos doentes com exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade ao adalimumab quanto à manutenção da resposta na semana 52 nos doentes com exposição a anti TNF.

Assim, existe comparabilidade do tofacitinib relativamente ao *outcome* medidas de atividade clínica da doença.

Cura endoscópia da mucosa

O tofacitinib apresenta superioridade em comparação com o adalimumab e ao vedolizumab quanto à cura da mucosa nos doentes com exposição a anti TNF. O tofacitinib apresenta comparabilidade ao adalimumab quanto à cura da mucosa da semana 52 nos doentes com exposição a anti TNF.

Assim, existe comparabilidade do tofacitinib relativamente ao outcome cura endoscópia da mucosa.

Qualidade de vida

Não foram submetidos dados para esta subpopulação relativamente à qualidade de vida.

Mortalidade

Não foram submetidos dados para esta subpopulação relativamente à mortalidade.

Eventos adversos

Não foram submetidos dados para esta subpopulação relativamente aos eventos adversos.

Eventos adversos graves

Não foram submetidos dados para esta subpopulação relativamente aos eventos adversos graves.

Descontinuação por eventos adversos

Não foram submetidos dados para esta subpopulação relativamente à descontinuação por eventos adversos.

Taxa de infecções

Não foram submetidos dados para esta subpopulação relativamente à taxa de infeções.

Aumento das neoplasias

Não foram submetidos dados para esta subpopulação relativamente ao aumento das neoplasias.

7. Qualidade da evidência submetida

A evidência submetida foi considerada moderada para os *outcomes* definidos.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliada a evidência submetida pelo Titular de AIM, não se considerando adequados os estudos OCTAVE INDUCTION 1, OCTAVE INDUCTION 2 e OCTAVE SUSTAIN para a presente avaliação, dado serem estudos de utilização do tofacitinib versus placebo.

Os dados da comparação indireta submetida pelo Titular de AIM foram considerados adequados para a avaliação do tofacitinib.

Na subpopulação de doentes sem exposição a agentes biológicos (subpopulação 1), o tofacitinib apresentou comparabilidade relativamente ao infliximab, adalimumab, vedolizumab e golimumab quanto aos *outcomes* medidas de atividade clínica da doença, cura da mucosa e qualidade de vida. Não existem dados relativamente à taxa de hospitalização ou à taxa de necessidade de intervenção cirúrgica. Relativamente à segurança não existiu dano adicional do tofacitinib comparativamente aos comparadores definidos.

Na subpopulação de doentes com exposição a agentes biológicos (subpopulação 2), o tofacitinib apresentou comparabilidade relativamente ao adalimumab e vedolizumab, não existindo dados relativamente ao infliximab ou golimumab, quanto aos *outcomes* medidas de atividade clínica da doença e cura da mucosa. Não existem dados relativamente à taxa de hospitalização, à taxa de necessidade de intervenção cirúrgica ou à qualidade de vida. Relativamente à segurança não existem dados específicos relativamente a esta subpopulação, mas nos dados globais dos doentes com colite ulcerosa não existe evidência de dano adicional do tofacitinib, o que se considera aceitável.

Conclui-se que existem dados indicativos de comparabilidade do tofacitinib com o infliximab, adalimumab, vedolizumab e golimumab nos doentes sem exposição prévia a agentes biológicos.

Conclui-se que existem dados indicativos de comparabilidade do tofacitinib com o adalimumab e vedolizumab nos doentes com exposição prévia a agentes biológicos. Não existem dados que permitam a comparação com o infliximab e golimumab.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do tofacitinib na indicação terapêutica *“tratamento de doentes adultos com CU moderadamente a gravemente ativa que tiveram uma resposta*

inadequada, perderam resposta ou que eram intolerantes a terapêutica convencional ou a um medicamento biológico”.

Conclui-se que, apesar de existir indicação de comparabilidade após análise da evidência comparativa do tofacitinib com o infliximab, adalimumab, vedolizumab e golimumab, nos doentes sem exposição prévia a agentes biológicos, após os alertas de segurança do PRAC e CHMP, resultantes do risco aumentado de tromboembolismo pulmonar com tofacitinib, existe risco acrescido com a sua utilização, não devendo o tofacitinib ser utilizado nesta subpopulação.

Conclui-se que existe indicação de comparabilidade do tofacitinib com o adalimumab e vedolizumab nos doentes com exposição prévia a agentes biológicos.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Meta-análise em rede para avaliar de forma comparativa a eficácia e segurança do tofacitinib em comparação com outros tratamentos biológicos ou não biológicos para a colite ulcerosa moderadamente a severamente ativa.
- Na subpopulação de doentes sem exposição a agentes biológicos (subpopulação 1), o tofacitinib apresentou comparabilidade relativamente ao infliximab, adalimumab, vedolizumab e golimumab quanto aos outcomes medidas de atividade clínica da doença, cura da mucosa e qualidade de vida. Não existem dados relativamente à taxa de hospitalização ou à taxa de necessidade de intervenção cirúrgica.
- Na subpopulação de doentes com exposição a agentes biológicos (subpopulação 2), o tofacitinib apresentou comparabilidade relativamente ao adalimumab e vedolizumab, não existindo dados relativamente ao infliximab ou golimumab, quanto aos outcomes medidas de atividade clínica da doença e cura da mucosa. Não existem dados relativamente à taxa de hospitalização, à taxa de necessidade de intervenção cirúrgica ou à qualidade de vida.
- Relativamente à segurança foi efetuado um alerta de segurança por parte do PRAC e CHMP da EMA, resultante de uma análise de um outro estudo a decorrer com utilização de tofacitinib, no qual a utilização de tofacitinib 5 mg se associou a um aumento de risco de 3 vezes de TEP (9 casos em 3317 doentes com 3 casos em 3319 doentes a ocorrer com inibidores de TNF) e um aumento de risco de 6 vezes de TEP com a dose de tofacitinib de 10 mg (17 casos em 3123 doentes). Adicionalmente ocorreram 28 mortes no grupo do tofacitinib 10 mg, 19 no grupo do tofacitinib 5 mg e 9 no grupo do inibidor do TNF.
- A identificação dos problemas de segurança leva à recomendação da utilização de tofacitinib com precaução em doentes com risco aumentado de TEP e que a dosagem de 10 mg de tofacitinib de

manutenção deve ser utilizada apenas em conformidade com as precauções estabelecidas no RCM do medicamento.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento a um ano entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Xeljanz (tofacitinib) é inferior ao custo da terapêutica com Humira (adalimumab).

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional de tofacitinib no tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa moderadamente a gravemente ativa que tiveram uma resposta inadequada, perderam resposta ou que eram intolerantes a terapêutica convencional ou a um medicamento biológico. A avaliação foi realizada considerando duas subpopulações distintas no contexto terapêutico em avaliação.

Na subpopulação 1 conclui-se que, apesar de existir indicação de comparabilidade após análise da evidência comparativa do tofacitinib com o infliximab, adalimumab, vedolizumab e golimumab, nos doentes sem exposição prévia a agentes biológicos, após os alertas de segurança do PRAC e CHMP, resultantes do risco aumentado de tromboembolismo pulmonar com tofacitinib, existe risco acrescido com a sua utilização, não devendo o tofacitinib ser utilizado nesta subpopulação.

Na subpopulação 2 conclui-se que existe indicação de comparabilidade do tofacitinib com o adalimumab e vedolizumab nos doentes com exposição prévia a agentes biológicos.

O custo da terapêutica com Xeljanz (tofacitinib) é inferior ao custo da terapêutica com Humira (adalimumab).

12. Referências bibliográficas

- o Pfizer. Systematic Literature Review of the Efficacy and Safety of Treatments (Biologics and Non-biologics) for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis and Network Meta-Analysis